

## Notizen

### Oxazolo[5,4-*b*]pyridine durch Photoumlagerung von Isoxazolo[5,4-*b*]pyridinen

Carlo Skötsch und Eberhard Breitmaier \*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,  
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 29. März 1979

#### Preparation of Oxazolo[5,4-*b*]pyridines by Photorearrangement of Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines

Oxazolo[5,4-*b*]pyridines (**4**) are prepared with yields of about 50% by photorearrangement of isoxazolo[5,4-*b*]pyridines (**1**) which are readily available from 5-aminoisoxazoles and 3-ethoxyacroleins.

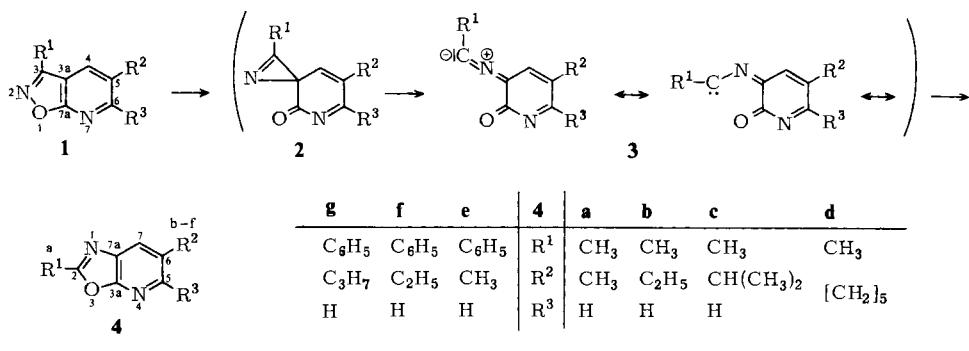
Bisher gehen alle präparativ anwendbaren Synthesen für Oxazolo[5,4-*b*]pyridine von 3-Amino-2-hydroxy- (bzw. 2-chlor)pyridin-Derivaten aus<sup>1-4)</sup>. Im Zusammenhang mit der Darstellung substituierter Isoxazolo[5,4-*b*]pyridine<sup>5)</sup> sahen wir in der Photoumlagerung dieser Heterocyclen die Möglichkeit einer neuen Oxazolo[5,4-*b*]pyridin-Synthese.

Die Photoumlagerung von Isoxazolen wurde von *Singh* und *Ullman*<sup>6)</sup> eingehend untersucht. Die Autoren fanden, daß die Umlagerung über ein im Falle von 3,5-Diphenylisoxazol isolierbares 2*H*-Azirin als Zwischenstufe verläuft. Während die Photoumlagerung von Isoxazolopyrimidin-Derivaten in geringen Ausbeuten (10–12%) zu den Oxazolen führte<sup>7)</sup>, wurden als Umlagerungsprodukte einiger 5-Hydrazinoisoxazole nur Pyrazolone und 1,2,4-Triazinone isoliert<sup>8)</sup>.

Die Bestrahlung unserer Isoxazolo[5,4-*b*]pyridine (**1**)<sup>5)</sup> in Ether mit einer 125-W-Hg-Hochdrucklampe im Quarzreaktor lieferte mit 50% Ausbeute die umgelagerten Oxazolo[5,4-*b*]pyridine (**4**). Die Isoxazol-Oxazol-Photoumlagerung ist für Oxazolo[5,4-*b*]pyridine somit präparativ anwendbar. Nach den in der Literatur vorliegenden Ergebnissen sollte die Umlagerung über ein 2*H*-Azirin (**2**)<sup>6)</sup> verlaufen, welches bei weiterer Bestrahlung ein Nitril-Ylid<sup>9)</sup> (**3**) liefert und dann intramolekular cycloaddiert.

Wir konnten zwar weder ein 2*H*-Azirin isolieren, noch durch Afsangreaktionen das Auftreten des Nitril-Ylids beweisen. Vermutlich erfolgt die intramolekulare Cycloaddition schneller als Konkurrenzreaktionen (vgl. Lit.<sup>8)</sup>). Jedoch beobachtet man bei UV-spektroskopischer Verfolgung des Reaktionsablaufes keine isosbestischen Punkte, was eine direkte Umlagerung vom Isoxazolin in das Oxazolopyridin ausschließt.

Die Konstitution der entstandenen Oxazolo[5,4-*b*]pyridine lässt sich durch alle spektroskopischen Untersuchungen bestätigen. Besonders kommt die Gerüstumlagerung in den <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebungen zum Ausdruck. Die größten Verschiebungsunterschiede zeigen jeweils die Verknüpfungs-C-Atome 3a und 7a. So erscheint C-7a im Oxazol um 10 ppm weniger abgeschirmt als das entsprechende C-3a im Isoxazol, C-3a wird im Oxazol dagegen um etwa 10 ppm stärker abgeschirmt, was auf den Stellungswechsel des Stickstoffs zurückgeht.



Tab. 1. Ausbeuten und Charakterisierungsdaten der dargestellten Verbindungen 4 und 6

Verbindung	% Ausb. Schmp.	M <sup>+</sup> -Peak im MS m/e	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse
			Ber. Gef.	C H N
2,6-Dimethyl-oxazolo[5,4- <i>b</i> ]pyridin (4a)	50 62 °C	148 (100%)	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O (148.2)	64.85 5.44 18.91 64.53 5.37 18.74
6-Ethyl-2-methyl-oxazolo[5,4- <i>b</i> ]pyridin (4b)	50 22–23 °C	162 (50%)	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O (162.2)	66.65 6.22 17.27 66.43 6.17 17.43
6-Isopropyl-2-methyl-oxazolo[5,4- <i>b</i> ]pyridin (4c)	50 26 °C	176 (19%)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (176.2)	68.16 6.86 15.89 67.93 6.88 16.09
2-Methyl-5,6-pentamethylen-oxazolo[5,4- <i>b</i> ]pyridin (4d)	50 111 °C	202 (100%)	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (202.3)	71.26 6.97 13.85 71.36 6.88 13.80
6-Methyl-2-phenyl-oxazolo[5,4- <i>b</i> ]pyridin (4e)	50 136 °C	210 (100%)	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O (210.2)	74.27 4.79 13.33 74.07 4.72 13.46
6-Ethyl-2-phenyl-oxazolo[5,4- <i>b</i> ]pyridin (4f)	50 99 °C	224 (100%)	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (224.3)	74.98 5.39 12.49 75.27 5.45 12.66
2-Phenyl-6-n-propyl-oxazolo[5,4- <i>b</i> ]pyridin (4g)	30 68 °C	238 (50%)	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (238.3)	75.61 5.92 11.75 73.36 5.89 11.82
2-Phenyl-oxazolo[5,4- <i>b</i> ]chinolin (6)	95 210–212 °C	246 (100%)	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O (246.3)	78.03 4.09 11.37 77.70 4.11 11.48

Sehr aufschlußreich ist auch ein Vergleich der UV-Spektren. Ist der Rest R<sup>1</sup> eine Methyl-Gruppe (4a–d), so mißt man für die Oxazolo[5,4-*b*]pyridine eine Blauverschiebung gegenüber den Isoxazolo[5,4-*b*]pyridinen\*. Ist R<sup>1</sup> jedoch ein Phenylrest (4e–g), so beobachtet man eine Rotverschiebung\*\*. Diese Tatsache beweist, daß der Phenyl-Ring im Isoxazolopyridin wegen Hindernis durch das peri-4-H nicht koplanar zum Heterocyclus angeordnet ist, während für das Oxazolopyridin diese Hinderung nicht mehr besteht, und der Phenyl-Ring seinen bathochromen Effekt zur Geltung bringen kann.

\*) UV (Et<sub>2</sub>O) (1a): 304 nm (lg ε = 3.71), 296 (3.81), 292 (3.82), 238 (3.67)UV (Et<sub>2</sub>O) (4a): 292 nm (lg ε = 3.82), 286 (3.93), 283 (3.93), 244 (3.35).\*\*) UV (Et<sub>2</sub>O) (1e): 301 nm (lg ε = 4.04), 229 (4.15)UV (Et<sub>2</sub>O) (4e): 324 nm (lg ε = 4.32), 310 (4.51), 306 (4.43), 267 (4.18), 260 (4.16).

Tab. 2. NMR-Daten der dargestellten Verbindungen **4**,  $\delta$  [ppm] gegen TMS in  $\text{CDCl}_3$  bei  $30^\circ\text{C}$ . \* Zuordnung austauschbara)  $^1\text{H}$ -Verschiebungen (90 MHz; Multiplicitäten und H,H-Kopplungskonstanten [Hz] in Klammern)

Verb.	7-H	5-H	9,9-H	10,10',11-H	a-H	b-H	c-H	d-H	e-H	f-H
<b>4a</b>	7.8 (d, 3)	8.17 (d, 3)			2.65 (s)	2.4 (s)				
<b>4b</b>	7.8 (d, 3)	8.2 (d, 3)			2.65 (s)	2.8 (q, 7.5)		1.3 (t, 7.5)		
<b>4c</b>	7.85 (d, 3)	8.23 (d, 3)			2.65 (s)	3.1 (h, 7.5)		1.3 (d, 7.5)		
<b>4d</b>	7.18 (s)				2.65 (s)	2.82 (m)		1.4–2.0 (m)		3.03 (m)
<b>4e</b>	7.8 (d, 3)	8.15 (d, 3)	8.2–8.4 (m)	7.4–7.75 (m)		2.4 (s)				
<b>4f</b>	7.9 (d, 3)	8.25 (d, 3)	8.25–8.45 (m)	7.5–7.7 (m)		2.85 (q, 7.5)		1.35 (t, 7.5)		
<b>4g</b>	7.95 (d, 3)	8.25 (d, 3)	8.25–8.45 (m)	7.5–7.7 (m)		2.75 (t, 7.5)		1.75 (t, 7.5)	1.0 (t, 7.5)	

b)  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen (15.08 MHz; Off-Resonance-Multipizitäten in Klammern, darunter ggf. C-H-Kopplungskonstanten [Hz])

Verb.	C-2	C-7a	C-7	C-6	C-5	C-3a	C-8	C-9,g	C-10,10'	C-11	C-a	C-b	C-c	C-d	C-e	C-f
<b>4a</b>	164.5 (s)	133.1 (d)	127.85 (s)	130.25 (d)	144.3 (179.4)	158.7 (s)					14.9 (q)	18.3 (q)				
<b>4b</b>	164.55 (s)	133.25 (s)	126.8 (d)	136.75 (s)	143.8 (d)	158.9 (s)					14.95 (q)	26.1 (q)		16.0 (q)		
<b>4c</b>	164.6 (s)	133.3 (s)	125.3 (d)	131.45 (s)	143.05 (d)	159.0 (s)					15.0 (q)	31.85 (d)		24.3 (q)		
<b>4d</b>	163.4 (s)	135.45 (d)	127.85 (s)	131.0 (s)	157.9 (d)	158.7 (s)					14.9 (q)	35.2 (d)		26.7* (q)	28.2* (d)	35.2 (t)
<b>4e</b>	163.1 (s)	133.7 (s)	132.0 (d)	130.7 (s)	144.95 (s)	158.3 (s)	126.7 (d)	128.95 (d)	127.75 (d)	128.3 (d)	18.4 (q)					39.0 (t)
<b>4f</b>	163.35 (s)	133.9 (d)	132.15 (s)	137.3 (d)	144.55 (s)	158.6 (s)	126.85 (d)	129.05 (d)	127.85 (d)	127.3 (d)	26.1 (q)					15.95 (q)
<b>4g</b>	163.3 (s)	134.0 (d)	132.1 (s)	135.7 (d)	144.95 (s)	158.65 (s)	126.9 (d)	129.05 (d)	127.9 (d)	127.0 (d)	35.05 (t)	24.8 (q)				13.6 (q)

Wie die Isoxazolo[5,4-*b*]pyridine lagert sich auch das von uns kürzlich als erster Vertreter seiner Klasse beschriebene 3-Phenylisoxazolo[5,4-*b*]chinolin (**5**)<sup>10)</sup> annähernd quantitativ zum 2-Phenylloxazolo[5,4-*b*]chinolin (**6**) um.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

Die Ausbeuten beziehen sich auf die umkristallisierten bzw. an Säulen chromatographierten, zur Elementaranalyse verwendeten Produkte. Die Schmelzpunkte wurden in einer Kapillare mit einem Büchi-SMP-20-Schmelzpunktsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die C,H,N-Werte wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn bestimmt.

Massenspektren: MS 9 und MS 30 der Firma A.E.I. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian EM 390-Spektrometer. <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker WP 60-Multikern-NMR-Spektrometer.

### Allgemeine Arbeitsvorschriften

*Oxazolo[5,4-*b*]pyridine (4a-g) und 2-Phenylloxazolo[5,4-*b*]chinolin (6):* 1–2 g Isoxazolo[5,4-*b*]pyridine (**1a–g**) bzw. 3-Phenylisoxazolo[5,4-*b*]chinolin (**5**) werden 18 h (**1a–d**) bzw. 2 h (**1e–g**, **5**) in 300 ml Ether mit einer 125-W-Hg-Hochdrucklampe im Quarzgefäß bestrahlt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen. Die Verbindungen **4e–g** und **6** lassen sich aus dem Rückstand durch Umkristallisation aus Ethanol gewinnen, **4a–d** werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel (0.063–1 µm, Macherey und Nagel, Düren; Laufmittel Toluol/Aceton = 16:4) gereinigt (Tab. 1 und 2).

## Literatur

- <sup>1)</sup> Y. Yamamoto und T. Takahashi, J. Pharm. Soc. Japan **71**, 169 (1951).
- <sup>2)</sup> T. Takahashi und A. Koshiro, Chem. Pharm. Bull. **7**, 720 (1959).
- <sup>3)</sup> H. X. Kaempfen, Ger. Offen. 2.003.575 (1970) [C. A. **73**, P 110912].
- <sup>4)</sup> T. Y. Shen, R. L. Clark, A. A. Pessolano, B. E. Witzel und T. J. Lanza, US-Pat. 4.038.390 (1977) [C. A. **87**, P 152185].
- <sup>5)</sup> C. Skötsch, I. Kohlmeyer und E. Breitmaier, Synthesis, im Druck.
- <sup>6)</sup> B. Singh und E. F. Ullman, J. Am. Chem. Soc. **89**, 6911 (1967).
- <sup>7)</sup> S. Nishigaki, Y. Kanamori und K. Senga, Chem. Pharm. Bull. **26**, 2497 (1978).
- <sup>8)</sup> G. Adembri, A. Camparini, D. Donati und F. Ponticelli, Tetrahedron Letters **45**, 4439 (1978).
- <sup>9)</sup> A. Padwa, Acc. Chem. Res. **9**, 371 (1976).
- <sup>10)</sup> C. Skötsch und E. Breitmaier, Chem.-Ztg. **102**, 264 (1978).

[111/79]